

慢性鼻窦炎发病因素相关研究进展

赵东润¹, 陈 安², 田珊珊¹, 王德利^{2*}

¹山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生部, 山东 济南

²山东第一医科大学第二附属医院耳鼻咽喉科, 山东 泰安

收稿日期: 2025年2月11日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月12日

摘 要

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)被定义为持续12周以上的鼻腔及鼻窦黏膜炎性疾病。患者常常表现为鼻塞、黏脓性鼻涕、头面部胀痛、嗅觉减退或丧失等症状。基于全球广泛采用且较为直观的医学分类方法,慢性鼻窦炎可分为无鼻息肉伴随的慢性鼻窦炎(简称CRSsNP)、有鼻息肉伴随的慢性鼻窦炎(简称CRSwNP)。当前,CRS的确切病因和病理过程仍处于未知状态,然而可能与以下几种情况相关:鼻腔解剖变异(例如鼻中隔偏移、窦口-鼻道复合体发育异常、钩突位置异常等)、微生物侵袭、免疫功能异常、纤毛运动障碍、胃食管返流、囊性纤维化、遗传要素以及环境刺激和过敏反应等。CRS可单侧或双侧出现,双侧情形较为普遍。此症不仅损害患者的生理健康,而且因其持续的周期性发作,对患者的心理层面亦产生负面影响。鉴于此,深入探究慢性阻塞性呼吸道疾病(CRS)的诱因与病理机制至关重要。针对这些关键点实施全面性的临床疗法,能够有效提升治疗效果并降低病情反复的风险。该篇论文着重梳理分析了现阶段学术研究中揭示的慢性鼻窦炎的诱发要素,并跟踪报道了该领域现状的最新研究成果。

关键词

慢性鼻窦炎, 致病因素

Research Progress of Pathogenic Factors of Chronic Sinusitis

Dongrun Zhao¹, An Chen², Shanshan Tian¹, Deli Wang^{2*}

¹Department of Graduate Studies, Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan Shandong

²Department of Otolaryngology, The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an Shandong

Received: Feb. 11th, 2025; accepted: Mar. 4th, 2025; published: Mar. 12th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 赵东润, 陈安, 田珊珊, 王德利. 慢性鼻窦炎发病因素相关研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 1008-1014.
DOI: 10.12677/acm.2025.153706

Abstract

Chronic rhinosinusitis (CRS) is characterized as an inflammatory disorder affecting the nasal cavity and paranasal sinuses, with a duration exceeding 12 weeks. Patients may present with nasal congestion, mucopurulent nasal discharge, head and face swelling pain, reduced or loss of smell and other symptoms. According to the widely adopted and more intuitive medical classification worldwide, chronic rhinosinusitis can be classified into chronic rhino sinusitis without nasal polyps (abbreviated as CRSsNP) and chronic rhino sinusitis with nasal polyps (abbreviated as CRSwNP). At present, the specific pathogenic factors and pathogenesis of CRS have not been clarified, but it may be related to the following factors: abnormal nasal anatomy (such as deviated nasal septum, abnormal development of the sinusostomal-nasal tract complex, uncinate process displacement, etc.), microbial infestation, immune dysfunction, ciliary dysfunction, gastroesophageal reflux, cystic fibrosis, genetic and environmental factors, and allergic reactions. CRS can occur either unilaterally or bilaterally, with bilateral occurrence being more common. This disease not only affects the physical health of patients, but also causes adverse effects on the psychological state of patients due to its long-term recurrence. Therefore, it is important to investigate the causes and pathogenesis of CRS, and comprehensive treatment for these links in clinical practice is helpful to improve curative effects and reduce risk of recurrence. This paper focuses on the triggering factors of chronic rhinosinusitis as revealed in the current academic research and follows up the latest research findings in this field.

Keywords

Chronic Sinusitis, Pathogenic Factors

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 纤毛运动障碍

1902 年, Stewart 首先报道了一例支气管扩张、鼻窦炎及全内脏转位患者, 1933 年, Kartagener 首次将此类疾病命名为 Kartagener 综合征(Kartagener syndrome, KS), 受制于当时医学科技水平, 并未明确其致病因素, 后来随着医学显微科技的发展, 发现此类患者的黏膜纤毛由于缺乏蛋白臂导致其运动能力及清除能力下降, 囊性纤维化病患者此项异常是导致慢性鼻窦炎的重要因素, 同时慢性鼻窦炎中, 一些细菌如绿脓杆菌、流感嗜血杆菌等可释放某些炎症因子使纤毛运动功能下降、摆动紊乱[1]。中性粒细胞释放的蛋白分解酶不仅能导致纤毛组织的损害, 还能令其运动能力骤降。Shapiro 等[2]研究发现, 经过完整疗程的高效抗生素治疗, 能够促使纤毛振动频率恢复至正常水平, 同时使黏膜的清洁功能得以重建。因纤毛广泛存在于人体呼吸道、咽鼓管、咽部及鼻腔鼻窦, PCD 常会出现多个系统的临床症状, 如多数 PCD 患者幼儿时期易患中耳炎, 胆脂瘤发病风险较高[3]。及时应用高效的抗菌疗法, 迅速解除窦口鼻道复合体的阻塞, 对阻断鼻窦炎等疾病的发展、促使疾病的恢复有重要作用。

2. 鼻窦解剖变异

窦口鼻道复合体(ostioameatal complex, OMC)涵盖了以筛漏斗为中心的周边结构, 诸如筛漏斗、中鼻甲、中鼻道、钩突、筛泡、额窦隐窝以及上颌窦的天然开口等部位[4]。一旦鼻腔的解剖变异干扰了窦口鼻道复合体的引流, 便可能导致鼻腔分泌物的积聚与堵塞, 从而为细菌和其他病原体的繁衍提供温床。

这种状况的持续存在,将不可避免地引发鼻窦黏膜的炎症性反应。目前容易影响 OMC 引流进而导致鼻窦炎发病的相关解剖学变异的常有鼻中隔高位偏曲、鼻丘气房过度气化、中鼻甲过度气化、钩突解剖异常、筛窦发育异常等。

2.1. 鼻中隔

分为软骨部和骨部,其中软骨部分由鼻中隔软骨构成,骨部由筛骨正中板和犁骨构成。鼻中隔位于左右两侧鼻道之间,是鼻腔的中线支撑结构。目前鼻中隔未有明确定义何为鼻中隔正常的状态,根据其偏曲分型,可主要分为 C 形、S 形、棘突、嵴突四种,偏曲是最为常见的鼻腔解剖学变异,目前研究表明,仅有高位鼻中隔偏曲与鼻窦炎有相关[5]。研究者将中鼻甲游离缘处以上位置鼻中隔存在的偏曲定义为高位偏曲,反之则为低位偏曲。王然等[6]发现,高位偏曲相较于低位偏曲更易导致 CRS 发病率升高。在对比宽窄两侧鼻窦炎发病情况的研究中,结果显示,窄侧鼻窦较宽侧鼻窦更易出现鼻窦炎,宽侧鼻甲厚度明显大于窄侧[7],同时有研究表明,宽侧鼻中隔黏膜化生及淋巴细胞浸润程度要高于窄侧鼻中隔黏膜[8]。

2.2. 鼻丘气房

属于最前端的筛窦气房,这种气房在 98.5%的人群中均有发现,是一种常见的解剖特征。鼻丘气房的最大前后径为 (8.4 ± 1.4) mm,而最大上下径为 (10.8 ± 2.3) mm。当鼻丘气房超越鼻额管开口占据额隐窝、向后挤压筛泡即为鼻丘气房过度气化,过度气化的鼻丘气房会影响额窦及筛窦引流,易导致前组筛窦炎及筛窦炎。

2.3. 中鼻甲

是由附着于鼻腔外侧壁的粘膜组织和中鼻甲骨组成。中鼻甲为鼻腔正常结构,在各种鼻内镜手术中有着极其重要的解剖学标志作用,常见的中鼻甲变异有反向偏曲和气化。Bolger 等[9]根据其特点将中鼻甲气化分为板状型、球状型和广泛型,其中广泛型气化属于最为常见的中鼻甲气化类型。广泛型气化的中鼻甲可阻塞中鼻道,进而影响筛窦与上颌窦的引流,以及黏膜纤毛的正常功能,成为鼻窦炎出现的病因之一。但目前缺乏量化评估泡状中甲的手段,部分气化不明显的病例可能干扰结果,导致阴性结论的出现。鼻黏膜炎症患者与健全个体中,中鼻甲骨逆向扭曲的发生率关联尚未有文献明确论述。然而,当中鼻甲骨向内弯曲,其外凸面与鼻腔外侧的黏膜相接触,往往会导致窦口鼻道引流受阻,这可能是引发鼻窦炎症的一个重要诱因。

2.4. 钩突

位于上颌窦内侧壁,位于上颌骨额突和泪骨之后,在成人中,钩突的平均长度约为 19~32 mm,钩突上端附着位置多变,根据其附着位置的不同可分为中鼻甲型、上端分叉型、颅底型、纸样板型四种类型。研究发现,钩突不同类型的解剖学变异和 CRS 的发病相关性也不尽相同,中鼻甲和纸样板型较其余两种类型的钩突更容易引发 CRS。当附着于中鼻甲和颅底时,额窦沿钩突外侧引流至 OMC。当额窦炎症时,炎症易影响到筛漏斗。钩突内倾发生率约为 24%,外偏发生率为 17%,外偏易导致筛漏斗狭窄,内倾易导致中道狭窄,两种情况都会导致 CRS 发病率升高。钩突的肥大、偏曲、气化是常见的解剖变异,若影响鼻窦引流,与 CRS 发病密切相关[10]。

2.5. Haller 气房

又称眶下筛气房,是位于筛泡下方的沿着上颌窦顶壁和眶纸板最下部分的任何气房,包括位于筛漏

斗内的气房。Haller 气房开口于中鼻道, Haller 气房增大时, 可使筛漏斗及上颌窦开口变窄, 导致上颌窦和额窦发生反复性或慢性炎症病变[11]。

3. 真菌

众多探究揭示, 多种真菌在鼻腔内密集繁殖, 然而关于其在慢性鼻窦炎病理机制中的确切角色, 目前缺乏明确的定论[12]。根据共识可将其分为两种类型, 即非侵袭性真菌性鼻窦炎(FS)和侵袭性真菌性鼻窦炎(IFS), 非侵袭性真菌性鼻窦炎(FS)有三种亚型: 真菌球(FB)、腐生真菌性鼻窦炎(SFS)和过敏性真菌性鼻窦炎(AFRS)。同样, 侵袭性真菌性鼻窦炎(IFS)有三种亚型: 急性侵袭性鼻-鼻窦炎(AIRS)、慢性侵袭性鼻-鼻窦炎(CIRS)和肉芽肿性浸润性鼻窦炎(GIFS)[13]。常见菌群可有曲霉菌属[14]、白色念珠菌[15]和格特隐球菌[16]等。研究表明, 当白色念珠菌抗原刺激鼻腔黏膜表层细胞时, CRS 不伴鼻息肉患者鼻腔黏膜内 CD8+ T 细胞的激活程度明显高于其外周血液中的水平。这一现象表明 CD8+ T 细胞对白色念珠菌展现出独特反应, 可能在慢性鼻窦炎的病理过程中扮演关键角色。但是多项实验均未证实抗真菌药对 CRS 有效[17]。目前发现真菌及各种细菌和 CRS 发病可能有多种机制参与。菌群失调、生物膜形成、超抗原释放被认为可能是 CRS 发生的机制。有学者认为, 类似于肠道菌群失调导致肠道炎症的出现, 鼻腔的微生物平衡破坏导致粘膜防御功能下降, 引起鼻窦炎。虽然具体致病机制未明确, 但此项假说提供了另一个研究新思路。

4. 免疫功能缺陷及紊乱

免疫缺陷分为原发性免疫缺陷和继发性免疫缺陷。Alqudah 等[18]的一项包括 1418 例患者在内的 Meta 分析, 发现约有 13% 的难治性 CRS 患者存在 Ig 缺乏症。变异性免疫缺陷综合征(common variable immunodeficiency syndrome, CVID)也称迟发性低丙种血症, 定义为 IgG 和至少一种其他 Ig 类(IgA 或 IgM)显著缺乏, 再加上暴露于抗原后特异性抗体形成不足的一组疾病[19]。在一项随访 4 年以上的 CVID 的长期研究中, 研究发现 94% 的患者存在鼻窦炎情况[20]。Pohmar [21]认为, 即便大部分鼻窦疾病患者并未表现出免疫系统缺陷, 但那些符合特定条件的患者应考虑检测免疫功能, 例如每年鼻窦炎发作频率超过三次, 药物适量治疗未见成效, 或中断用药后不到一月便再次发作。继发性免疫缺陷可由 HIV 病毒感染、药物、营养不良引起, 多项研究均显示 HIV 患者的 CRS 发病率高于常人[22]。因 CRS 患者常发现存在 CD8+ T 细胞数量水平异常[23], 因此补体系统障碍、T 淋巴细胞功能障碍等的免疫缺陷, 可能与 CRS 发病有关。对于免疫缺陷相关的 CRS 患者, 免疫制剂疗法可能有一定的应用价值。

5. 变态反应

慢性鼻症与过敏反应之间的联系在医疗领域备受关注。免疫复合物的互动促使众多炎症因子的排放, 导致血管通透性上升及鼻腔黏膜的肿胀。鼻腔黏膜的肿胀阻碍了鼻窦引流, 使得鼻腔分泌物积聚, 细菌迅速繁衍, 最终引发慢性鼻窦炎(CRS)。据统计, 大约有 10%~64% 的 CRSwNP 患者同时遭受变应性鼻炎和支气管哮喘等变应性疾病的困扰[24]。有学者提出, 变应性鼻炎与鼻窦炎的同时发生率为 25%~70%。据统计, 约有 11.2% 的中国慢性鼻窦炎患者同时患有哮喘, 27.4% 的患者存在气道高反应性[25]。在西方国家, CRSwNP 多为 Th2 炎症和嗜酸性粒细胞增多型, 而在中国, 则多是混合的 Th1/Th2/Th17 炎症模式[26]。研究发现, 在 CRS 患者中, 人鼻上皮细胞中 IL-37 水平上调, 但在鼻分泌物及鼻息肉组织中, IL-37 mRNA 与蛋白水平显著降低并与 Th2 细胞因子(IL-4, IL-5, IL-13)呈负相关, 但与 Th1 细胞因子无明显相关性[27]。Soyka 等[28]的研究发现, Th2 释放的 IL-4 会通过降低上皮紧密连接蛋白来削弱粘膜上皮的屏障能力, 增加病菌的定植概率, 导致粘膜慢性炎症, 进一步导致 CRS 的发生。同时, 多项研究表明,

嗜酸性粒细胞主要在 CRSwNP 表型中观察到。以前认为 CRSsNP 与 Th1 炎症密切相关, 而 CRSwNP 与 Th2 炎症更密切相关。然而, CRSsNPs 也可以表现为 Th2 炎症[29]。

Hamosh 等[30]将变应性炎症对鼻窦炎患者鼻黏膜的影响归纳为四个方面: 变应性水肿影响鼻窦口黏膜, 导致鼻窦口通道狭窄或阻塞, 伴有黏液过量分泌, 导致鼻窦分泌物潴留, 进而引起细菌感染; 过敏性水肿也累及鼻窦黏膜, 致使鼻腔内黏膜充血堵塞, 鼻腔气流阻力增大导致鼻塞, 迫使患者口腔呼吸, 引起鼻窦内氧含量减少。另外, 由于窦腔内部上皮组织的渗透性提升, 导致对微生物的防御功能降低, 从而使得细菌感染易于乘虚而入。过敏性炎症的频繁发生能够增强呼吸通道黏膜对于过敏与非过敏刺激的敏感度。据此推断, 过敏性炎症与 CRS 之间存在着密切的关联。在应对与过敏性鼻炎相关的慢性鼻窦炎治疗中, 仅清除鼻窦通道的堵塞病变, 或许难以实现症状的彻底缓解及避免后续感染的预防。

6. 囊性纤维化

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是一种常染色体隐性遗传病。该病是由于第 7 对染色体上的囊性纤维化跨膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)的基因突变而导致的。该病在亚洲较为少见, 但在欧美人群中发病率相对较高, 发病率在 1/1900~1/3700 之间[31]。CFTR 是位于细胞膜表面的一种氯离子通道蛋白, 在调节体液吸收及体液分泌方面具有重要作用, 若该基因发生突变会导致分泌物阻塞气道、胆道, 并且会引起汗腺分泌异常。CF 发病会影响多个器官功能。囊性纤维化患者肺部症状常表现为慢性支气管炎及支气管扩张。在胰腺癌中, 患者主要表现为胰腺的外分泌功能障碍, 胰管阻塞, 胰液引流障碍引起患者消化不良, 导致患者脂肪泻、营养不良、生长发育迟缓等症状。若累及鼻窦, 主要表现为 CRS 以及鼻息肉等症状。患者粘液分泌较正常人增多, 导致鼻腔分泌物黏性增高和易阻塞鼻窦口引起鼻窦缺氧, 进一步加重粘膜水肿, 导致正常粘膜纤毛运动障碍及纤毛结构破坏, 最终引起 CRS 相关症状。CF 患者中 CRS 的患病率甚至能接近 100%, 鼻息肉患病率能达到 60%以上, 患儿早期即可罹患 CRS 及鼻息肉。一项研究显示, CF 患者的粘膜中存在明显高于正常数目的中性粒细胞、巨噬细胞, 以及水平更高的干扰素和 IL-8, 病理特点接近于 Th1 细胞介导的炎症反应[22]。汗液试验是诊断 CF 的金标准, 治疗 CF 引起的 CRS 与一般的鼻窦炎治疗原则接近。药物治疗包括抗生素、激素、生理盐水鼻腔灌洗, 为避免复发, 手术常采用较为彻底的鼻窦轮廓化手术。根据研究统计, CF 术后 2 年复发率在 50%, 2~4 年后复发率在 60%~100% [32]。CF 目前缺乏临床治疗指南, 但新型药物 CFTR 调节剂类药物的研究已在进行临床研究, 有望推动 CF 进入新的治疗阶段。

7. 胃食管反流

胃食道逆流疾病(GERD)指的是胃内容物逆行至食道甚至更高部位, 导致的不适症状和相关并发症。在某些病例中, 反流物质可能上升至喉咙和口腔, 引发食管之外的症候。胃食管反流患者较正常人更易患 CRS, 许多研究提示 CRS 与 GERD 发病相关, 患有 GERD 和 CRS 的患者在服用质子泵抑制剂后, 在改善 GERD 症状的同时, CRS 的症状同时好转[33], 由此可见胃酸的直接刺激引起的炎症反应和黏膜及纤毛功能的损伤极易引起 CRS 的发生。也有观点认为, GERD 反流导致幽门螺旋杆菌迁移至鼻腔鼻窦, 促进了 CRS 发展。Özdek 等[34]的研究发现, 在 23 例中鼻窦炎中, 6 例患者患有 GERD 的鼻腔中监测到幽门螺旋杆菌, 但是对照组中未检测到幽门螺旋杆菌。但上述学说都没有严格的随机对照双盲试验验证, 致病机制有待进一步研究。目前常规对 CRS 患者使用质子泵抑制剂治疗并不推荐, 但当药物及手术对于 CRS 效果欠佳, 且患者 GERD 诊断明确时, 可尝试考虑质子泵抑制剂及胃肠动力药物治疗 GERD 及 CRS。

8. 阿司匹林耐受不良

在 1922 年 Widal 首次发现了一例表现为鼻息肉、哮喘、阿司匹林耐受不良的患者, 并将阿司匹林耐

受不良、鼻息肉、哮喘三联症命名为 Widal 三联症。现在将这种疾病称为阿司匹林加重呼吸道病(aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD)。根据一项研究统计,9.7%的鼻息肉和 8.7%的鼻窦炎患者患有 AERD,疾病的表现常与鼻、支气管变态反应相似,患者服用阿司匹林后可诱发哮喘发作,且该类型的患者哮喘症状较严重,预后不佳,鼻息肉范围广,易复发[35]。此类疾病的发病机制尚未明确,但其临床症状及发病机制基本伴随花生四烯酸的异常代谢相关。目前该病在治疗上首先应避免应用阿司匹林或其他非甾体抗炎类药物,若保守治疗效果欠佳,可考虑功能性内镜鼻窦手术,但相关研究不足,相关诊疗指南有待进一步制定。

9. 小结

CRS 作为一种炎症性病症,涉及众多因素的交互作用,极为复杂。病原体侵袭如细菌与真菌感染、解剖结构差异引发的窦口鼻道复合体梗塞、黏膜纤毛功能的异常及免疫系统的失衡,这些因素交互影响,共同引发鼻窦黏膜的慢性炎症及不可逆转的病变。为对应先前的步骤,实施特定的疗法,能显著增强疗效,同时降低病情再次出现的可能性。本综述希望能激发医生和研究者的灵感,为该疾病的治疗提供新的策略。

参考文献

- [1] Fokkens, W.J., Lund, V.J., Mullol, J., Bachert, C., Alobid, I., Baroody, F., *et al.* (2012) EPOS 2012: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. a Summary for Otorhinolaryngologists. *Rhinology journal*, **50**, 1-12. <https://doi.org/10.4193/rhino12.000>
- [2] Shapiro, A.J., Zariwala, M.A., Ferkol, T., Davis, S.D., Sagel, S.D., Dell, S.D., *et al.* (2015) Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Primary Ciliary Dyskinesia: PCD Foundation Consensus Recommendations Based on State of the Art Review. *Pediatric Pulmonology*, **51**, 115-132. <https://doi.org/10.1002/ppul.23304>
- [3] Smallman, L.A., Hill, S.L. and Stockley, R.A. (1984) Reduction of Ciliary Beat Frequency *in Vitro* by Sputum from Patients with Bronchiectasis: A Serine Proteinase Effect. *Thorax*, **39**, 663-667. <https://doi.org/10.1136/thx.39.9.663>
- [4] Campbell, R. (2012) Managing Upper Respiratory Tract Complications of Primary Ciliary Dyskinesia in Children. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, **12**, 32-38. <https://doi.org/10.1097/aci.0b013e32834eccc6>
- [5] 刘湘燕, 韩德民, 周兵. 鼻窦解剖变异与慢性鼻窦炎的关系[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1998, 33(3): 149-151.
- [6] 王然, 黎万荣, 赵冲, 等. 鼻中隔偏曲与鼻窦炎的相关性研究[J]. 西南军医, 2010, 12(1): 117-119.
- [7] 姜鹤群, 张林, 黄阳. 单侧鼻窦炎发病与鼻中隔偏曲的关系[J]. 中华全科医学, 2012, 10(4): 555, 660.
- [8] Kumar, L., Belaldavar, B.P. and Bannur, H. (2017) Influence of Deviated Nasal Septum on Nasal Epithelium: An Analysis. *Head and Neck Pathology*, **11**, 501-505. <https://doi.org/10.1007/s12105-017-0819-9>
- [9] Bolger, W.E., Parsons, D.S. and Butzin, C.A. (1991) Paranasal Sinus Bony Anatomic Variations and Mucosal Abnormalities: CT Analysis for Endoscopic Sinus Surgery. *The Laryngoscope*, **101**, 56-64. <https://doi.org/10.1288/00005537-199101000-00010>
- [10] 苗旭涛. 钩突增生肥大与前组鼻-鼻窦炎的关系探讨[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019, 26(4): 220-222.
- [11] 周兵, 韩德民, 张罗, 等. 额窦引流通道的影像学检查及解剖研究[J]. 耳鼻咽喉头颈外科, 2001, 8(4): 233-236.
- [12] Lanza, D.C. and Kennedy, D.W. (1992) Current Concepts in the Surgical Management of Chronic and Recurrent Acute Sinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **90**, 505-511. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(92\)90175-2](https://doi.org/10.1016/0091-6749(92)90175-2)
- [13] Akhondi, H., Woldemariam, B. and Rajasurya, V. (2023) Fungal Sinusitis. StatPearls.
- [14] Bruns, S., Kniemeyer, O., Hasenberg, M., Aimanian, V., Nietzsche, S., Thywißen, A., *et al.* (2010) Production of Extracellular Traps against *Aspergillus fumigatus* *in Vitro* and in Infected Lung Tissue Is Dependent on Invading Neutrophils and Influenced by Hydrophobin Roda. *PLOS Pathogens*, **6**, e1000873. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000873>
- [15] Urban, C.F., Reichard, U., Brinkmann, V. and Zychlinsky, A. (2006) Neutrophil Extracellular Traps Capture and Kill *Candida Albicans* Yeast and Hyphal Forms. *Cellular Microbiology*, **8**, 668-676. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2005.00659.x>
- [16] Springer, D.J., Ren, P., Raina, R., Dong, Y., Behr, M.J., McEwen, B.F., *et al.* (2010) Extracellular Fibrils of Pathogenic Yeast *Cryptococcus gattii* Are Important for Ecological Niche, Murine Virulence and Human Neutrophil Interactions. *PLOS*

- ONE, **5**, e10978. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010978>
- [17] Delemarre, T., Holtappels, G., De Ruyck, N., Zhang, N., Nauwynck, H., Bachert, C., *et al.* (2020) Type 2 Inflammation in Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps: Another Relevant Endotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **146**, 337-343.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.040>
 - [18] Alqudah, M., Graham, S.M. and Ballas, Z.K. (2010) High Prevalence of Humoral Immunodeficiency Patients with Refractory Chronic Rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, **24**, 409-412. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3532>
 - [19] Conley, M.E., Notarangelo, L.D. and Etzioni, A. (1999) Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies. *Clinical Immunology*, **93**, 190-197. <https://doi.org/10.1006/clim.1999.4799>
 - [20] Resnick, E.S., Moshier, E.L., Godbold, J.H. and Cunningham-Rundles, C. (2012) Morbidity and Mortality in Common Variable Immune Deficiency over 4 Decades. *Blood*, **119**, 1650-1657. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-377945>
 - [21] Polmar, S. (1992) The Role of the Immunologist in Sinus Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **90**, 511-515. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(92\)90176-3](https://doi.org/10.1016/0091-6749(92)90176-3)
 - [22] Katotomichelakis, M., Tantilipikorn, P., Holtappels, G., De Ruyck, N., Feng, L., Van Zele, T., *et al.* (2013) Inflammatory Patterns in Upper Airway Disease in the Same Geographical Area May Change over Time. *American Journal of Rhinology & Allergy*, **27**, 354-360. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3922>
 - [23] Iacovou, E., Vlastarakos, P.V., Papacharalampous, G., Kampessis, G. and Nikolopoulos, T.P. (2012) Diagnosis and Treatment of HIV-Associated Manifestations in Otolaryngology. *Infectious Disease Reports*, **4**, e9. <https://doi.org/10.4081/idr.2012.e9>
 - [24] de Vos, G. (2014) Skin Testing versus Serum-Specific IgE Testing: Which Is Better for Diagnosing Aeroallergen Sensitization and Predicting Clinical Allergy? *Current Allergy and Asthma Reports*, **14**, Article No. 430. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0430-z>
 - [25] Cui, Y.H., Zhang, F., Xiong, Z.G., *et al.* (2009) Increased Serum Complement Component 3 and Mannose-Binding Lectin Levels in Adult Chinese Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Rhinology*, **47**, 187-191.
 - [26] Wang, X., Zhang, N., Bo, M., Holtappels, G., Zheng, M., Lou, H., *et al.* (2016) Diversity of T H Cytokine Profiles in Patients with Chronic Rhinosinusitis: A Multicenter Study in Europe, Asia, and Oceania. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **138**, 1344-1353. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.041>
 - [27] Zhang, J., Cao, Y., Chen, K., Hu, X., Zhou, C., Li, L., *et al.* (2024) Enhanced IL-37-IL-1R8 Axis Is Negatively Associated with Inflammatory and Clinical Severity of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Asia Pacific Allergy*, **14**, 97-102. <https://doi.org/10.5415/apallergy.0000000000000148>
 - [28] Soyka, M.B., Wawrzyniak, P., Eiwegger, T., Holzmann, D., Treis, A., Wanke, K., *et al.* (2012) Defective Epithelial Barrier in Chronic Rhinosinusitis: The Regulation of Tight Junctions by IFN- γ and IL-4. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **130**, 1087-1096.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.052>
 - [29] Gabra, N., Alromaih, S., Endam, L.M., Brito, R.M., Larivière, F., Al-Mot, S., *et al.* (2014) Clinical Features of Cytotoxic CD8⁺ T-Lymphocyte Deficiency in Chronic Rhinosinusitis Patients: A Demographic and Functional Study. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **4**, 495-501. <https://doi.org/10.1002/alr.21313>
 - [30] Hamosh, A., FitzSimmons, S.C., Macek, M., Knowles, M.R., Rosenstein, B.J. and Cutting, G.R. (1998) Comparison of the Clinical Manifestations of Cystic Fibrosis in Black and White Patients. *The Journal of Pediatrics*, **132**, 255-259. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70441-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70441-x)
 - [31] Sobol, S.E., Christodoulouopoulos, P., Manoukian, J.J., Hauber, H., Frenkiel, S., Desrosiers, M., *et al.* (2002) Cytokine Profile of Chronic Sinusitis in Patients with Cystic Fibrosis. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, **128**, 1295-1298. <https://doi.org/10.1001/archotol.128.11.1295>
 - [32] Xu, Y., Yang, W., Song, Y., Cheng, D., Cao, M., Huang, J., *et al.* (2021) Association of Gastro-Oesophageal Reflux Disease and Quality of Life in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, **41**, 450-460. <https://doi.org/10.14639/0392-100x-n1491>
 - [33] Guo, T. and Xie, H. (2024) Gastroesophageal Reflux and Chronic Rhinosinusitis: A Mendelian Randomization Study. *The Laryngoscope*, **134**, 3086-3092. <https://doi.org/10.1002/lary.31258>
 - [34] Özdek, A., Çirak, M.Y., Samim, E., Bayiz, Ü., Safak, M.A. and Turet, S. (2003) A Possible Role of *Helicobacter pylori* in Chronic Rhinosinusitis: A Preliminary Report. *The Laryngoscope*, **113**, 679-682. <https://doi.org/10.1097/00005537-200304000-00018>
 - [35] Stevens, W.W., Jerschow, E., Baptist, A.P., Borish, L., Bosso, J.V., Buchheit, K.M., *et al.* (2021) The Role of Aspirin Desensitization Followed by Oral Aspirin Therapy in Managing Patients with Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **147**, 827-844. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.043>